Lane Medical Library

Ueber die

Stickstoffausscheidung bei fieberhaften Krankheiten.

Inaugural-Dissertation

der

medicinischen Facultät zu Königsberg

zur

Erlangung der Doctorwürde in der Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

vorgelegt und vertheidigt

am 2. August 1869, 11 Uhr Vormittags,

vom Verfasser

Franz Ernst August Unruh

aus Mehlauken.

Opponenten:

Ernst Braun, DDr. med.

Eugen Neumann, Dr. med.

Gedruckt bei Gruber & Longrien (G. Longrien) in Königsberg.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/ueberdiesticksto0000fran

Seinen hochverehrten Lehrern

Herrn

Professor Dr. Leyden,

Medicinalrath und Director der königl. medicin. Klinik
zu Königsberg,

und

Herrn

Dr. med. Jaffé,

Privatdocent an der Königl. Albertus-Universität zu Königsberg,

hochachtungsvoll gewidmet

vom

Verfasser.

Seitdem durch die Einführung regelmässiger thermometrischer Messungen am Krankenbette die Temperaturerhöhung sich als das constanteste Symptom des Fiebers erwiesen, und seitdem man sich gewöhnt hatte, die Ursache der thierischen Wärme in den im Organismus stattfindenden Oxydationsprozessen zu suchen, nahm man auch im Fieber einen erhöhten Stoffwechsel an. Den Nachweis hierfür suchte man zunächst durch die Untersuchung des Harns fiebernder Kranken zu führen, und war es hauptsächlich der Harnstoff, welcher die Aufmersamkeit der Forscher auf sich lenkte. Besonders zahlreich wurden diese Beobachtungen angestellt, seitdem durch die Liebigsche Titrirmethode ein Mittel an die Hand gegeben war, die Menge der Harnstoffausscheidung mit grosser Genauigkeit und in so wenig zeitraubender Weise zu bestimmen. Die Reihe der Beobachtungen wurde von Traube in seiner vorzüglichen, in der Fieberlehre epochemachenden Arbeit „Zur Theorie des Fiebers“ in Gemeinschaft mit Jochmann* an einem Intermittenskranken eröffnet, bei welchem diese Forscher im Paroxysmus, eine im Verhältniss zu der in der Apyrexie entleerten Harnstoffmenge um das 1,57fache gesteigerte Harnstoffausscheidung beobachteten.

In nicht zu langer Zeit wurden Bestätigungen dieser Angaben von verschiedenen Seiten veröffentlicht, so von S. Moos, Fr. H. Redtenbacher, Uhle, Ranke, Wachsmuth, während andere Forscher, Griesinger und Hammond, zu widersprechenden Resultaten gelangten. Es wurde in kurzer Zeit der Harn der verschiedenen Krankheiten, so der Pneumonie, Heotyphus, acuter Exantheme etc. untersucht.

* Traube und Jochmann „Zur Theorie des Fiebers“. Deutsche Klinik. 1855. Nr. 46.

Eine Zusammenstellung aller dieser zahlreichen Analysen, vereint mit neuen, äusserst sorgfältig ausgeführten Beobachtungen findet sich in Hupperts* Arbeit „Ueber die Beziehung der Harnstoffausscheidung zur Körpertemperatur im Fieber". Zugleich macht Huppert auf die vielen Umstände aufmerksam, die bei der Anstellung und Verwerthung der Beobachtungen zu berücksichtigen sind, unter denen die Nahrungsaufnahme eine bedeutende Rolle spielt, und zwar sind es die Eiweisssubstanzen, die einen wesentlichen, unverkennbaren Einfluss auf die Menge des excernirten Harnstoffs ausüben. Diesen Einfluss kann man nach Huppert, wenn man nicht direct die Menge der Eiweisssubstanzen ermittelt, die vom Darmcanal resorbirt sind, nach der Chlornatrium-Ausscheidung schätzen, die im Grossen und Ganzen ungefähr der Grösse der Nahrungszufuhr entspricht; immerhin aber, wie Huppert selbst zugesteht, ein unsicheres, mit grossen Fehlerquellen behaftetes Verfahren. Ebenso verdienen die Menge des aufgenommenen Wassers, die mehr oder weniger reichliche Schweisssecretion, die Bildung und Resorption von Exsudaten Beachtung. Es war nun Hupperts Absicht nachzuweisen, dass, wie es von einigen Autoren angegeben, von Andern bestritten war, die ausgeschiedene Harnstoffmenge, parallel der Temperaturerhöhung sei. Da nun auch in grossen Zeiträumen betrachtet, eine Beziehung des Harnstoffs zur Temperatur nicht zu verkennen ist, und zwar im Fieber immer eine vermehrte Excretion stattfindet, so schliesst Huppert, dass im Fieber mehr Eiweisskörper verbraucht werden, als unter gleichen Bedingungen in der Gesundheit, und zwar entsprechend der Temperaturhöhe, was auch bei Betrachtung kleiner Zeiträume desto deutlicher hervortreten soll, je genauer der Fieberverlauf bestimmt ist, wie er es und Einige vor ihm (Traube, Redtenbacher, Ringer) durch 6—7mal täglich wiederholte Temperaturmessungen thaten.

Neuerdings hat Huppert, im Verein mit A. Riesell**, den Einfluss des Fiebers auf den Stoffwechsel durch Fütterungs-

* H. Huppert, Arch. d. Heilkunde. 1866.

** H. Huppert und A. Riesell „Ueber den Stickstoffumsatz beim Fieber. Archiv d. Heilkunde. 1869. S. 329.

versuche an Fieberkranken festzustellen gesucht. Der eine Fall (Pneumonie) schied im Fieber 16 grm. N täglich mehr aus, als er aufnahm, während derselbe in der Reconvalescenz nach hergestelltem Stickstoffgleichgewicht in 3 dann folgenden Hungertagen zusammen nur 20,16 N mehr ausschied, als er aufnahm. Sie schliessen also, dass im Fieber eine vermehrte Verbrennung von Eiweisssubstanzen stattfindet, und zwar von Organeiweiss, während der Gesunde Vorrathseiweiss verbraucht; ja sogar oft in derselben Menge, als der Fiebernde, ohne dass jedoch eine Temperaturerhöhung eintritt.

Da die vermehrte Harnstoffausscheidung im Fieber sicher gestellt zu sein schien, versuchte Naunyn* diese Angaben auch experimentell zu bestätigen. Er erzeugte bei Hunden Stickstoffgleichgewicht, liess dieselben dann 2 Tage hungern, erzeugte wiederum Stickstoffgleichgewicht, worauf dann 2 Hungertage folgten, an denen er durch Injection von filtrirter Muskeljauche Fieber erzeugte und nun beide Hungerperioden verglich. Das Resultat war eine beinahe um das 2fache gesteigerte Harnstoffexcretion im Fieber, mit gleichzeitig vermehrter Wasserausscheidung, die er auf Zersetzung stickstofffreier Substanzen zurückführen will. Die Frage, ob die Temperaturerhöhung primär oder secundär, d. h. die Ursache oder die Folge der gesteigerten Verbrennungsprozesse im Organismus sei, entscheidet er dahin, dass eine künstlich erzeugte Temperaturerhöhung im Stande sei, eine vermehrte Zersetzung von Körperbestandtheilen zu bewirken; analog der Beobachtung von Bartels, der im warmen Bade Erhöhung des Stoffwechsels beobachtete. Gegenüber diesen Autoren, die Alle in der Annahme einer bedeutenden Wärmeproduction im Fieber übereinstimmen, behauptet in neuester Zeit Senator**, dass die Wärmeproduction und allgemeine Consumtion im Fieber nicht erheblich vermehrt sei. Die bis dahin als Beweis angeführte, vermehrte Harnstoffausscheidung beweist nach Traube und Senator eben nur gesteigerte Zersetzung von Eiweisssubstanzen und kann nur einen sehr geringen Wärmezuwachs liefern, wobei jedoch

* Berliner klin. Wochenschrift. 1869. Nr. 4.

** H. Senator, Beiträge zur Lehre von der Eigenwärme und dem Fieber. Virchow's Archiv f. path. Anat. 1869. Bd. 45.

noch die Möglichkeit offen bleibt, dass bei gleichzeitig verminderter Verbrennung von Fett, trotz erhöhter Eiweissverbrennung, die Wärmeproduction nicht vermehrt sei. Noch geringer sei die Steigerung der allgemeinen Consumtion, die nie über das $1^1/_2$fache steigt, während die Harnstoffausscheidung das $2^1/_2$—3fache des Normalen erreichte. Die quantitative Bestimmung der CO_2 durch Senator hat keine Vermehrung derselben ergeben. Es findet also nach Senator, in Uebereinstimmung mit den andern Autoren, zwar eine vermehrte Zersetzung von stickstoffhaltigen Substanzen statt, dieselbe ist jedoch nur unbedeutend und nicht im Stande, die Temperaturerhöhung des Fiebers zu erklären. Denn, nimmt man an, dass ein Fiebernder höchstens 65—70 grm. Harnstoff excernire, also das $3^1/_2$fache der am 1sten und 2ten Hungertage von einem Erwachsenen ausgeschiedenen Qantität und dass der Erwachsene unter normalen Verhältnissen im Hunger 2000 gr. Calorien Wärme producirt, so ist die Wärmeproduction des Fiebernden = 2700 Calorien (55 grm. Harnstoff = 155 grm. Eiweiss, die höchstens 690 Calorien Wärme produciren). Die Wärmeproduction ist also = 100 : 135 gesteigert, während der Wärmeverlust nach den von Liebermeister angestellten calorimetrischen Messungen bei 40,1—40,7 Körpertemperatur und 60 Klgrm. Körpergewicht = 100 : 172 steigt. Es wird also mehr Wärme abgegeben, als durch Zersetzung stickstoffhaltiger Substanzen producirt wird, und diese vermehrte Verbrennung allein ist nicht im Stande, die Temperaturerhöhung zu erklären. Schliesslich beobachtete Senator, wie Naunyn, beim Fieber eine vermehrte Wasserausscheidung, die in Verbindung mit der gesteigerten Ausfuhr von Verbrennungsproducten der Eiweisssubstanzen ausreichend sein soll, um die geringe Abnahme des Körpergewichts zu erklären.

Die grösste Bedeutung hatte zur Entscheidung dieser Fragen dieser Arbeit Senators die Bestimmung der Wärmeabgabe und des insensiblen Verlustes (C + H O) gewonnen. Nachdem schon früher calorimetrische Messungen von Liebermeister, Kernig, v. Wahl zur Berechnung des Wärmeverlustes bei Fiebernden und Fieberlosen angestellt waren, hat in ganz neuester Zeit Herr Professor Leyden*, da die früheren Be-

* E. Leyden, Untersuchungen über das Fieber. Deutsch. Arch.

obachtungen, von manchen Seiten angefochten, der Prüfung resp. Bestätigung bedurften, in dieser Richtung zahlreiche, genaue Untersuchungen angestellt.

Er fand immer eine im Fieber gesteigerte Wärmeabgabe, die jedoch nicht der Temperatur parallel geht; so beobachtete er bei 37,9 und 37,3° einen eben so grossen Verlust als bei 40°, wobei jedoch die dabei stattfindende Schweisssecretion keine unwesentliche Rolle spielte und die vermehrte Puls- und Respirationsfrequenz andeuteten, dass trotz mangelnder Temperaturerhöhung noch keine normalen Verhältnisse vorlagen.

Während im Hitzestadium die Wärmeabgabe in maximo das 2fache des Normalen betrug, stieg dieselbe im Entfieberungsstadium bis zum 3fachen, wobei die Temperatur zugleich um 1° pro Stunde sank. Da nun aber bei erhöhter Temperatur die Wärmestrahlung grösser sein muss, als bei niedriger, so kann man sich die obige Erscheinung nur so erklären, dass im hohen Fieber die Wasserverdunstung entweder gar nicht oder nicht wesentlich, dagegen im Entfieberungsstadium bedeutend gesteigert ist.

Ist aber die Wärmeabgabe im Fieber constant vermehrt, so muss auch die Wärmeproduction gesteigert sein (so wird beim Steigen der Temperatur die Production, beim Sinken die Abgabe überwiegend sein) und zwar muss diese Steigerung bedeutend sein, da ein grosser Theil der Wärme zur Erwärmung des Körpers verbraucht wird, und eine andere ebenfalls nicht unbedeutende Menge ausstrahlt.

Ferner fand Herr Professor Leyden im Fieber eine Vermehrung der insensiblen Verluste und zwar 10 : 7, die in der Krise das 2fache des Normalen erreicht; die im Ganzen also ein ähnliches Verhalten wie die Wasserverdunstung zeigt, d. h. im hohen Fieber nicht erheblich, in der Krise dagegen bedeutend vermehrt ist.

Desgleichen zeigt auch das Körpergewicht im Fieber eine Abnahme, die in der Krise das Maximum erreicht und sich weit bis in die Reconvalescenz hineinerstreckt (im hohen Fieber 5,7, in der Krise 10 pro mille) und beruht diese Erscheinung mit grosser Wahrscheinlichkeit darauf, dass im

f. klin. Med., 1869, und Centralbl. f. d. med. Wissenschaft, 1868, Nr. 47 und 48.

hohen Fieber eine Wasserretention im Körper stattfindet, vermuthlich mit gleichzeitiger Retention von Excretions- resp. unvollkommenen Verbrennungsstoffen. Diese Vermuthung zu bestätigen, veranlasste mich, Herr Professor Dr. Leyden die Stickstoffausscheidung bei fieberhaften Krankheiten zu bestimmen, und führte ich die weiter unten folgenden Untersuchungen im Laufe des verflossenen Wintersemesters aus. Herrn Professor Dr. Leyden, der mir die Benutzung des Laboratoriums der medicinischen Klinik gütigst gestattete und es nie an freundlichem Rathe fehlen liess, sowie Herrn Dr. Jaffé, unter dessen Leitung ich arbeitete und dessen gütiger Unterstützung ich mich vielfach zu erfreuen hatte, und Herrn Prof. Dr. Wagner, der mir gestattete, den Urin der Operirten zu untersuchen, sage ich hiermit öffentlich meinen herzlichsten und aufrichtigsten Dank.

Es konnte nicht im Plan dieser Arbeit liegen, die Vermehrung der Harnstoffausscheidung im Fieber nachzuweisen; denn diese muss auf Grund zahlreicher, übereinstimmender Untersuchungen als hinlänglich bewiesen betrachtet werden. Es sind jedoch durch die neuesten Arbeiten andere Fragen in den Vordergrund getreten, deren Discussion noch nicht als abgeschlossen zu betrachten ist und schien es deshalb nicht ganz unwichtig durch zahlreiche neue Untersuchungen, dieselben ihrer endgiltigen Entscheidung näher zu bringen.

Die Fragen, die dieser Arbeit zur Erörterung vorliegen, sind:

1. Ist die Ausscheidung des Harnstoffs und mit ihm die der anderen im Urin enthaltenen stickstoffhaltigen Excretionsstoffe entsprechend der Temperaturerhöhung vermehrt?

2. Findet eine Retention von Excretions- resp. unvollkommenen Verbrennungsstoffen im Körper während des Fiebers statt, analog der durch Herrn Professor Leydens Untersuchungen nachgewiesenen Wasserretention?

3. Ist die Temperaturerhöhung primär und die vermehrte Oxydation von N haltigen Substanzen erst deren Folge, oder secundär bewirkt durch die gesteigerte Verbrennung hauptsächlich von Eiweisssubstanzen?

4. Endlich bleibt noch die von Senator discutirte Frage, ob der vermehrte Verbrauch von stickstoffhaltigen Stoffen und

die dadurch erzeugte Wärme ausreichend sind, die oft eine sehr bedeutende Höhe erreichende Fiebertemperatur zu erklären.

Ich gehe jetzt zu den einzelnen Untersuchungen über und bemerke zugleich, dass auf das Auffangen des Urins die grösste Sorgfalt verwendet worden ist. Jeder etwaige Verlust wurde sowohl von den Kranken selbst, als auch von dem Wärterpersonal sofort gemeldet, welche Beobachtungen natürlich nicht verwerthet worden sind.

Die Bestimmungen selbst, sowohl der Harnsäure, als des Kreatinins und des Säuregrades sind nach den von Vogel und Neubauer* angegebenen Methoden ausgeführt.

Huppert hat vorgeschlagen, um eine Vermehrung der Harnstoffausscheidung im Fieber festzustellen, die fieberhafte Zeit mit einer spätern Periode der Reconvalescenz, in welcher der Patient sich in einem leidlichen Ernährungszustand befindet, zu vergleichen. Ich glaube nicht, dass dieses Verfahren ganz zweckmässig ist. Denn wie schon Vogel und Neubauer bemerkt haben, sinkt die Harnstoffausscheidung in der Reconvalescenz bedeutend unter das Normale und steigt dann nur allmählig um endlich die Norm zu erreichen. Man könnte nun eigentlich nur mit der Periode einen Vergleich anstellen, in welcher die Harnstoffausscheidung auf einer ziemlich gleichmässigen Höhe bleibt, was aber kaum bei klinischen Beobachtungen möglich sein dürfte, da wie auch schon Huppert hervorgehoben hat, die Patienten, besonders bei kritisch sich entscheidenden Krankheiten z. B. Pneumonie, die Anstalt verlassen, wenn ihre Harnstoffausscheidung noch im Sinken begriffen ist. Ausserdem dürfte dieses Verfahren desshalb keine genauen Aufschlüsse geben, weil man dabei eine Zeit, in welcher das betreffende Individuum, ausser von den Einwirkungen des Fiebers beeinflusst, sich noch im partiellen Inanitionszustande befindet, mit einer andern Periode vergleicht, in der die Ernährungsverhältnisse die möglichst besten sind. Man wird also wegen des gewiss bedeutenden und unbekannten Einflusses der Nahrung keinen reinen Einblick in die Wirkungen des Fiebers gewinnen können, besonders wenn man noch die durch Kör-

* Vogel und Neubauer, Analyse des Harns. 1867.

peransatz äusserst complicirten Verhältnisse in Betracht zieht, deren Schätzung nicht einmal approximativ möglich ist. Es dürfte deshalb der Vergleichung des Kranken mit sich selbst, diejenige mit einem fieberlosen, unter denselben Ernährungsverhältnissen sich befindenden Individuum vorzuziehn sein. Ich kann es mir nicht verhehlen, dass auch diese Methode mit vielfachen Mängeln behaftet ist, so wird z. B. der vorhergehende Ernährungszustand des Patienten von grosser Bedeutung sein, jedoch glaube ich, dass diese Fehler kleiner sind, als die nach Huppert's Methode, besonders wenn man die Durchschnittszahl aus mehreren Untersuchungen verwendet, oder die Werthe pro Tag und Kilogramm berechnet, was leider nicht für alle Fälle geschehen konnte, da bei einigen die Körperwägungen unterlassen sind. Aber auch die Werthe pro Kilogramm berechnet, können natürlich nicht vollständig fehlerfrei sein, da es jedenfalls von grossem Einflusse auf die Harnstoffausscheidung sein wird, ob das betreffende Individuum von kräftigem Knochenbau und wenig entwickelter Muskulatur und panniculus adiposus, oder umgekehrt von schwachem Knochenbau und stark entwickeltem panniculus adiposus ist. Jedenfalls wird man sich aber in Ermangelung einer bessern Methode hiermit begnügen müssen, und glaube ich dieses Verfahren deshalb für das von Huppert angegebene substituiren zu müssen, weil für die so gewonnenen Werthe der Einfluss der Nahrung verschwindend klein sein dürfte.

Die Durchschnittszahl für Gemlin beträgt für Harnstoff

17,5531 grm.

für J. = 18,5802 „

„ R. = 16,2676 „

und die aus diesen 3 Beobachtungen berechnete Durchschnittszahl 17,466. Ohne grosse Fehler zu begehn, wird man, da die Durchschnittszahl bei den 3 Personen nur geringe Differenzen zeigt, und ausserdem die allgemeine Durchschnittszahl mit der von Gemlin fast genau übereinstimmt, aus der Berechnung des einen pro Tag und Kilogramm Körpergewicht auch auf die andern schliessen können. Es ergiebt sich für Gemlin bei 45,7705 Kilogramm Körpergewicht 0,3835 grm. Ur pro Tag und Kilogramm. Diese Zahlen stimmen überein mit den

Angaben über die normale Harnstoffmenge von 22—30 grm.* und 0,42 pro Kilogramm und Tag, wenn man zugleich bedenkt, dass diese 3 Personen sich in partieller Inanition befinden.

Die Durchschnittszahl für Harnsäure beträgt für Gemlin 0,40782 pro Tag 0,00891 pro Kilogramm und Tag, welche Zahl man ebenfalls als allgemein giltig wird annehmen dürfen, da sie ziemlich genau mit den Angaben Ranke's übereinstimmt, nach welchem das Minimum der Harnsäure-Ausscheidung für einen Erwachsenen 0,445 pro Tag beträgt.

Höher sind die Werthe bei besserer Ernährung, wie die folgende Beobachtung lehrt.

Die Durchschnittszahl des

Harnstoffs = 21,15735.
der Harnsäure = 0,6758.
des Kreatinin = 0,58589344.

welche Zahlen für Harnstoff allerdings und den normalen Minimalwerth, für die Harnsäure und das Kreatinin jedoch die von Ranke angegebenen Mittelwerthe repräsentiren.

Alle Beobachtungen bestätigen die vermehrte Ausfuhr im Fieber nicht nur des Harnstoffs, sondern auch der andern N-haltigen Harnbestandtheile, der Harnsäure und des Kreatinin.

Legen wir nun die obigen Werthe bei Fieberlosen in partieller Inanition sich befindenden Individuen = 17,4667 grm. Ur + pro Tag oder 0,3835 pro Tag und Kilogramm Körpergewicht zu Grunde, so findet sich als die grösste Harnstoffausscheidung 65 grm. (bei Abends 40,8 und Morgens 38,2° C) = 1,18 pro Kilogramm (Hutner — febris recurrens), welche Zahl das 3,07-fache des Normalen (im Hunger) repräsentirt. Im Gegensatze zu dieser enormen Menge findet sich oft nur eine unbedeutende Vermehrung des Harnstoffs, besonders am Anfange des Fiebers, und war in den obigen Beobachtungen (wobei selbstredend die möglicher Weise durch Schweisssecretion oder Chininwirkung beeinflussten Werthe ausser Betracht kommen) die niedrigste Harnstoffausscheidung bei einer Temperatur von 39,9 und 39,8° 18,11 und 26 grm., durchmittlich 18,6 = 1,06fache des Normalen im Hunger. Ich glaube, dass es zweckmässig ist, in diesen Fällen die Durchschnittszahlen zu verwerthen, da es

* Wundt. Lehrbuch der Physiologie.

leicht möglich, ja wahrscheinlich ist, dass oft durch unzeitmässige Urinentleerung ein Theil des Ur + noch der am vorhergehenden Tage ausgeschiedenen Menge zuzurechnen ist, und wird der so etwa entstehende Fehler vermieden. Ja in einem Falle, der tödtlich unter den Erscheinungen des Collapsus endigte, ergab sich an dem Tage vor dem Tode nur eine Ausscheidung von 13,0 grm. (Lank Pneumonie), also eine Menge, die, trotzdem Fieber bestand, nicht einmal die normal im Hunger excernirte Harnstoffgrösse erreichte. Aehnlich sehen wir bei Veitelberger bei einer Temperatur über 40° an 2 Tagen eine Ausscheidung von 15 grm. resp. 19 grm. Durchschnitt pro Tag, durchschnittlich 17 grm. = dem Normalen im Hunger, also eigentlich keine Vermehrung. Ebenso betrug bei Sperling (Typhus exanthematicus) die Harnstoffexcretion 16,8 grm., jedoch kommt bei diesem Falle noch in Betracht, dass Patient sich in der Reconvalescenz eines schweren Ileotyphus befand, als er von Neuem erkrankte, und so gewiss die ungünstigsten Ernährungsverhältnisse darbot. Wir sehen also, dass abgesehn von den wenigen Fällen, in denen überhaupt die Harnstoffausscheidung nicht vermehrt ist — welche Momente diese Erscheinung wahrscheinlich bedingen, werden wir weiter unten erörtern —, die Grösse der Vermehrung bei intensivem Fieber verschieden ist und liegt die Grenze zwischen dem 1,06- und 3,07fachen des Normalen. Die durchschnittliche Harnstoffausscheidung beträgt bei intensivem Fieber 30,576 grm. pro die oder das 1,7fache des Normalen im Hunger. Da die Körperwägungen nicht bei allen Beobachtungen gemacht waren, konnte ich auch nicht für alle die Durchschnittszahl pro Tag und Kilogramm berechnen. Da aber auch die 8 mit Körperwägungen angestellten Beobachtungen dieselbe Durchschnittszahl, mit einer Differenz von einigen Zehntel grm., nehmlich 30 grm. ergaben, so kann man die durch dieselben gewonnenen Zahlen als allgemeine Durchschnittszahl ansehen. Und zwar wird hiernach pro Kilogramm und Tag 0,5581 grm. entleert, gleich dem 1,45fachen des Normalen; man erhält hier einen etwas niedrigeren Werth als die oben angegebene Zahl, wahrscheinlich weil nach der Berechnung auf Kilogramm der Einfluss des Ernährungszustandes des Patienten weniger grosse Fehler bewirkte.

Was nun die Harnsäureausscheidung betrifft, so lässt sich über dieselbe nur mit geringer Sicherheit etwas sagen, da ausser den Ernährungsverhältnissen und den andern Umständen, die zugleich die Harnstoffexcretion beeinflussen, bei ihr noch andere Momente in Betracht kommen, wie es durch die Untersuchungen von Bartels und Senator für die Athmungsinsufficienz gezeigt worden ist. Im Allgemeinen wird man aber eine Steigerung ihrer Excernirung beim Fieber nicht verkennen können, wie auch schon vor längerer Zeit ihre Vermehrung im Anfalle des Wechselfiebers von Ranke beobachtet war. Ebenso wie beim Harnstoff finden wir auch hier weit auseinander liegende Grenzen, in denen dieselbe stattfindet. Die grösste excernirte Menge betrug 2,1691 grm. pro die ohne bedeutende Respirationsstörung, welche Zahl eine Steigerung um das 3,36-fache des Normalen repräsentirt. (Die oben für ein fieberloses, hungerndes Individuum gefundenen Zahlen 0,48782 pro die und 0,00891 pro Kilogramm zu Grunde gelegt.) Umgekehrt finden wir auch, proportional dem Harnstoff, besonders am Anfange des Fiebers, eine sehr geringe Harnsäuremenge bei intensivem Fieber, so bei Veitelberger, bei 40,8°, 0,308 und 0,5395, durchschnittlich 0,4278 eine nur um wenige Centigrm. die normale Menge übertreffende Ausscheidung, und bei Aucturies bei 39,8°, 0,55 und 0,4654, im Durchschnitt 0,5077 i. e. eine Steigerung um das 1,19fache des Normalen. Ja auch hier liegen Fälle vor, bei denen die Excretion, selbst bei einer Temperatur von stets über 40° noch weit hinter das normale Maass zurückbleibt, so bei Glaser (40,8° — 40,6°) im Durchschnitt 0,3619 und bei dem unter den ungünstigsten Ernährungsverhältnissen sich befindenden Sperling erreicht sie überhaupt nur die Höhe von 0,3735 grm. Es liegen also, hiervon abgesehen, die Grenzen der Vermehrung zwischen dem 1,19 und 3⅓fachen des Normalen, und beträgt die Durchschnittszahl aus allen Beobachtungen bei intensivem Fieber 0,844337 oder 0,014805 Kilogramm gleich dem 1,66fachen des Normalen. Die durchschnittliche Vermehrung der Harnsäure zeigt also fast genau dasselbe Verhalten, als der Harnstoff.

Um überhaupt die gesammte N-Ausfuhr durch den Harn zu beurtheilen, bleibt noch die Kreatininbestimmung übrig.

Es schien dieselbe um so wünschenswerther, da das Ver-

halten des Kreatinins bei pathologischen sowohl als auch normalen Zuständen noch wenig bekannt ist. Andererseits wird deshalb auch die Beurtheilung seiner quantitativen Ausscheidung sehr schwierig sein und nur bedingte Giltigkeit haben, weil die seine Vermehrung resp. Verminderung bewirkenden Verhältnisse wenig erforscht sind. Was eine quantitative Veränderung beim Fieber betrifft, so ist schon von Munk eine Vermehrung in der Acme der acut fieberhaften Krankheiten und Abnahme in der Reconvalescenz constatirt worden, und kann ich diese Beobachtungen nur bestätigen. Leider bin ich nicht im Stande wegen Mangel einer an einem fieberlosen hungernden Individuum gefundenen Vergleichszahl seine durchschnittliche Vermehrung anzugeben. Im Grossen und Ganzen ist jedoch ein ähnliches Verhalten wie dasjenige des Harnstoffs und der Harnsäure nicht zu verkennen, und finden wir auch hier die grössten Verschiedenheiten im Grade der Vermehrung. Einerseits beträgt seine Menge bei 40,8° und 41,0° nur 0,456349944 und andererseits die grösste Ausscheidung repräsentirend 1,9387662147, welche Zahlen, selbst die bei Schwermer, also einem unter mittlerer Ernährung sich befindlichen fieberlosen Individuum gefundene Durchschnittszahl von 0,58589344 zu Grunde gelegt, im ersten Falle, wenn man zugleich die im Fieber auf ein Minimum gesunkene Nahrungsaufnahme in Betracht zieht, eine vielleicht nur äusserst geringe im 2ten aber eine Vermehrung, um über das 3fache des Normalen betragen würden. Die durchschnittliche Ausscheidung beträgt nun 1,0061713889, also approximativ das 2fache der Norm, und kann man, wenn auch nicht mit jener Sicherheit wie bei der Harnsäure auch für das Kreatinin eine dem Harnstoff ungefähr proportionale Vermehrung im Fieber annehmen. Wenn man nun noch von der geringen N-Ausscheidung durch das im Urin enthaltene Ammoniak, dessen Menge nach den

Anmerkung. In der Ausführung gebrauche ich $\frac{+}{\text{Ur}}$-Ausscheidung und N-Ausscheidung promiscue, da die Harnsäure und das Kreatinin nur ein Minimum N enthalten und durch die Liebigsche Titrirmethode ein Mehrgehalt an Harnstoff ergiebt, der nach den Voitschen Untersuchungen ungefähr dem N-Gehalt der Harnsäure und des Kreatinin entspricht (Wundt. Lehrbuch der Physiologie 1868).

bis jetzt angestellten Beobachtungen höchstens 1 grm. pro die beträgt, absieht, so findet man im Fieber eine gesteigerte N-Ausscheidung durch den Urin und zwar im Mittel um das 1,5—2fache, in minimo um das 1,06fache, und in maximo um ca. das 3fache der Norm (im Hunger).

Ehe ich nun auf das specielle Verhältniss der N-Ausscheidung zur Temperaturerhöhung eingehe, will ich noch einige Bemerkungen über den Säuregrad und die Harnmenge vorausschicken.

Der Säuregrad.

Was die Angabe Vogels* über die Zunahme des Procentgehalts der im Urin enthaltenen freien Säure im Fieber betrifft, so kann ich dieselbe nur vollständig bestätigen. Jedoch fand ich auch constant im Fieber eine Steigerung der absoluten Menge der freien Säure, während nach Vogel dieselbe in den meisten fieberhaften Krankheiten (acuten und chronischen) abnehmen und fast nie zunehmen soll. Ich bin jedoch weit entfernt, die bis jetzt hierüber gemachten Erfahrungen widerlegen zu wollen, besonders da gerade bei Bestimmung der Säure eine genaue Analyse der Nahrung (ob vorwiegend animalisch oder vegetabilisch) erforderlich ist und andererseits die Medicamente wieder dabei eine bedeutende Rolle spielen. Ich glaube jedoch annehmen zu müssen, dass jedenfalls in der Acme acut fieberhafter Krankheit eine Vermehrung der absoluten Menge der im Urin enthaltenen freien Säure stattfinden kann.

Schliesslich sei noch mit einigen Worten der Harnmenge erwähnt, welche in neuester Zeit Naunyn und Senator bei ihren Experimenten constant vermehrt fanden. Abgesehn davon, dass schon langjährige Beobachtungen constant eine Verminderung der Wasserausscheidung durch die Nieren bei fieberhaften Krankheiten ergaben, und man sich deshalb gewöhnt hatte, den concentrirten Harn als den Fieberharn zu bezeichnen, ist vor noch nicht langer Zeit bei Betrachtungen von Typhus exanthematicus gerade die Verminderung der Harnmenge hervorgehoben worden. (Rosenstein** und Theur-

* Vogel und Neubauer, Analyse des Harns.

** Mittheil. über das Fleckfieber. Virchows Archiv. Bd. 43. S. 377.

kauf *). Ausserdem haben die Untersuchungen von Herrn Prof. Leyden nicht nur eine nur wenig gesteigerte Wasserausscheidung durch die Haut im Fieber ergeben (und kommt die geringe Vermehrung wohl auf Rechnung der frequenten Respiration), sondern im hohen Fieber sogar eine Wasserretention im Organismus höchst wahrscheinlich gemacht. Auch ich habe fast immer eine, oft sehr bedeutende, Abnahme der Urinmenge constatiren können, und nur in einigen Fällen (Febris recurrens) fand, wenn auch keine Vermehrung, so doch auch keine Verminderung derselben statt. So betrug in dem einen Falle die 24stündliche Menge bei einer Temperatur von 40° 1125, 3010 und 2305 CC., während sie auch in der fieberlosen Zeit vor und nach dem Anfalle die Höhe von 3050, 1500, 1900 CC. erreichte. In dem andern Falle war wohl augenscheinlich die Harnmenge im Fieber vermehrt, da dieselbe hier 1530, 1690, 1150 und 820 CC. (bei reichlichem Schweiss betrug), während sie vor und nach dem Anfalle nur einmal die Höhe von 1470 CC. erreichte, sonst aber nie 1000 CC. überstieg. Worauf diese Erscheinung beruht, lässt sich schwer sagen, jedoch scheint es, dass diese Vermehrung nur bei kurzdauernden Fieberanfällen eintritt, welcher Umstand ebenso wie bei febris recurrens, bei der der Anfall nicht über 4 Tage dauerte, auch bei den betreffenden Experimenten stattfand, da das Fieber dort nur 2 Tage anhielt. Hiermit stimmt auch die in einzelnen Fällen beobachtete Vermehrung der Harnmenge im Paroxysmus des Wechselfiebers überein.

Wie wir oben gesehen haben, ist die N-Ausfuhr durch den Urin im Fieber constant vermehrt und es drängt sich nun die Frage auf, ob die von Huppert aufgestellte Behauptung, dass die Grösse der Vermehrung der Temperaturerhöhung entspricht, richtig sei. Huppert verlangt zur Entscheidung dieser Frage eine genaue Bestimmung des Verlaufs des Fiebers durch öfters am Tage wiederholte Temperaturmessungen und Untersuchung des in den entsprechenden Zeiträumen entleerten Harns. Weit entfernt davon, die Wichtigkeit dieser Bedingungen zu bestreiten, glaube ich doch nicht, dass man auf diesem Wege die Frage zur endgiltigen Entscheidung bringen kann; denn man

* J. Theurkauf, Ueber Typhus exanthematicus. Virchows Archiv. Bd. 43.

wird genau den Fieberverlauf nur durch permanente Messungen bestimmen können (und die Anwendung derselben dürfte bei einem intensiv fiebernden Individuum kaum ausführbar sein) und trotzdem wird man nie genau bestimmen können, bei welcher und wie hoher Temperatur der betreffende Harn entleert wurde; denn wie soll man bei einer selbst alle 2 Stunden stattfindenden Urinentleerung, wenn die Temperatur in dieser Zeit Zeit Schwankungen zeigt, angeben können, wie viel Urin in diesen einzelnen kleinen Zeiträumen entleert wurde und ob derselbe auch innerhalb dieser kurzen Zeit bezüglich seines Procentgehaltes an N analog sich den Temperaturschwankungen gezeigt hat. Ausserdem ist noch in Betracht zu ziehen, dass gerade bei dieser Methode die durch Nahrung- und Wasseraufnahme bedingten Fehler greller hervortreten werden; denn selbstverständlich wird der betreffende Patient in der Remission weniger Durst haben und dem entsprechend wird die Harnmenge und Harnausscheidung geringer sein, während in der Exacerbationszeit bei stärkerem Durst und dem entsprechend vermehrter Wasseraufnahme auch die Harnmenge und die Quantität des Harnstoffes zunehmen wird. Es werden somit die hiedurch gewonnenen Zahlen, wenn sie auch den Anspruch auf mehr Giltigkeit als die bei 2mal täglich bestimmter Temperaturmessung angestellten Beobachtungen ergeben können, doch nur einen absoluten Werth für Bestimmung der durchnittlichen Vermehrung der Harnstoffausscheidung beanspruchen können. Auf der andern Seite glaube ich nicht, dass man bei nur 2mal (Morgens und Abends) täglich angestellten Temperaturmessungen einen zu grossen Fehler begeht, wenn man in der Tageszeit misst, in welcher erfahrungsmässig die niedrigste, resp. höchste Temperatur beobachtet zu werden pflegt. Werden die Messungen vollends täglich zu derselben Zeit gemacht, so wird bei den meisten Messungen derselbe Fehler obwalten, falls nicht das Minimum, resp. Maximum der Temperaturerhöhung getroffen ist, besonders in klinischen Anstalten, in denen die Zeit der Mahlzeiten streng bestimmt ist und der Einfluss der Verdauung auf die Temperatur ziemlich sicher eliminirt werden kann. Ausserdem kommt noch hierzu, dass die auf die N-Ausfuhr wirkenden Einflüsse, wie Nahrung und Wasseraufnahme, eben dadurch, dass sie auf grosse Zeiträume

vertheilt sind, weniger hervortreten werden. Besser als auf diesem Wege wird man, wie ich glaube, durch Vergleichung der einzelnen Fieberstadien bei demselben Individuum und mit andern Individuen unter Berücksichtigung der Ernährungsverhältnisse das Verhältniss der N-Ausscheidung zur Temperaturhöhe bestimmen können.

Wenn nun die Menge des excernirten Harnstoffs der Temperaturhöhe entspricht, so muss naturgemäss bei continuirlichem, intensivem Fieber dieselbe grösser sein, als bei niedrigem Fieber. Dieses findet aber nicht immer Statt; im Gegentheil beobachtet man, besonders im Anfange des Fiebers eine im Verhältniss zur Temperaturerhöhung auffallend niedrige Harnstoffausscheidung. Ein exquisites Beispiel giebt eine Patientin, die an Abscess erkrankte und am zweiten Tage nach der Erkrankung bei Abends 38,5° und Morgens 39,0° nur 12,8648 $\overset{+}{\text{U}}$r, am folgenden Tage aber (Abends 38,8° und Morgens 37°) 19,6596 $\overset{+}{\text{U}}$r, also circa 7 grm. mehr entleerte, während die Chlornatriumausscheidung an beiden Tagen niedrig und fast vollkommen gleich war. Dieselbe Patientin entleerte in der Reconvalescenz an einem Tage an dem bei fortgesetzten Messungen eine Temperaturerhöhung von 39,6° Abends constatirt war, nur 12,376 grm., während sie am folgenden vollständig fieberlosen Tage 27 grm., also 15 grm. mehr entleerte. Diese Vermehrung kann unmöglich allein auf vermehrte Nahrungsaufnahme geschoben werden, da ClNa nur 4 grm. mehr betrug, als am Fiebertage. Ebenso war die Harnstoffentleerung geringer, als am vorhergehenden fieberlosen Tage, an dem sie 16 grm. betrug.

Noch exquisiter ausgeprägt finden wir diese Erscheinung in einem Falle von Typhus exanthematicus, in welchem an den ersten Tagen bei Abends 40,8° — Morgens 39,6° und Abends 40,8° — Morgens 40,0° 15 resp. 19 grm. $\overset{+}{\text{U}}$r 5 resp. 4 % entleert wurden, während an den folgenden Tagen bei fast vollständig gleicher Temperatur (40°) 30, ja 50 grm. excernirt wurden. Ebenso betrug die Harnsäure an den beiden betreffenden Tagen 0,308 resp. 0,5395 grm., während dieselbe in den folgenden Tagen die Höhe von 0,7 und 0,8 grm. erreichte.

Noch deutlicher tritt dieses Verhältniss bei einem Fall von Ileotyphus (Schokat) hervor, in welchem bei stark benommenem Sensorium und typhösen Erscheinungen und bei zwischen 38,4° und 39,0° schwankender Temperatur 11, 10, 13 und 25 grm. $\overset{+}{\text{Ur}}$ entleert wurden, während später bei normaler Morgen- und höchstens 38,2° Abendtemperatur Mengen von 31, 34 und 32 grm. entleert wurden.

Wir finden also die Erwartung, dass bei demselben Individuum bei intensivem Fieber die $\overset{+}{\text{Ur}}$-Ausscheidung am grössten und bei abnehmender Temperatur dem entsprechend verringert sein wird, nicht bestätigt. Im Gegentheil beobachten wir bei demselben Individuum oft bei sehr intensiver Temperaturerhöhung auffallend geringe $\overset{+}{\text{Ur}}$-Mengen und bei derselben einige Tage später enorme Ausscheidungen, die auf keinen Fall von Nahrungseinflüssen abhängig sein können. Und zwar tritt diese Erscheinung hauptsächlich am Anfange des Fiebers ein, ohne jedoch daran gebunden zu sein, wie der oben erwähnte Fall von Ileotyphus zeigt, bei dem dasselbe im remittirenden Stadium beobachtet wurde. Ob die bei der Verminderung fast constant beobachtete Benommenheit des Sensoriums, resp. typhösen Erscheinungen hiermit in irgend einem Zusammenhange stehen, darüber lässt sich vor der Hand nichts Bestimmtes sagen.

Gehen wir nun wiederum von der oben erwähnten Huppertschen Ansicht aus, so müssen wir folgerichtig erwarten, dass bei allen acut fieberhaften, kritisch sich entscheidenden Krankheiten, der Einfluss der Krise sich auch in der N-Ausscheidung erkennen lassen müsse.

Umgekehrt wird bei den subacuten, durch Lysis sich entscheidenden Krankheiten, eine langsame, allmählige Abnahme stattfinden müssen, wobei jedoch die Abnahme nicht unter das Normale sinken darf. Ehe wir jedoch im Speciellen auf die bei der Krise stattfindende N-Ausfuhr eingehen, wird es wohl zweckmässig sein, zu erörtern, wie sich dieselbe im Allgemeinen, durchschnittlich im kritischen i. e. Entfieberungsstadium zum Stadium des intensiven Fiebers verhält. Fraentzel (Pneu-

monie, excernirte 35,5238 grm. $\overset{+}{Ur}$ = 0,491 p. Kilogrm. und 1,28121 grm. Ur = 0,0176 pro Kilogrm.; im Entfieberungs-

stadium 36,5726 gr. $\overset{+}{Ur}$ = 0,517 pro Kilogrm. und 1,387 grm. Ur = 0,019 pro Kilogrm., also im Entfieberungsstadium, wozu noch 2 fieberlose Tage hinzugerechnet sind, etwas mehr als im intensiven Fieber.

Carl Neumann, Pneumonie, entleerte im Fieber durch-

schnittlich 25,6656 grm. $\overset{+}{Ur}$ = 0,404 pro Kilogramm und 0,51925 = 0,00936 grm. Ur pro Kilogramm, während in und nach der Krise die Menge 26,1059 grm. = 0,5 pro Kilogramm

$\overset{+}{Ur}$ und 0,6569 grm. = 0,012 pro Kilogr. Ur, also etwas mehr als im Fieber betrug.

Spitzuhr (febris recurrens) entleerte während des Anfalls

im Durchschnitt 28,229 grm. = 0,59 pro Kilogramm $\overset{+}{Ur}$ und 0,6705 grm. = 0,0143 pro Kilogramm Ur und in der Krise und

nach derselben 36,005 grm. = 0,76 pro Kilogramm $\overset{+}{Ur}$ und

0,60625 grm. Ur, also $^1/_4$ $\overset{+}{Ur}$ mehr als im intensiven Fieber.

Dasselbe Verhältniss sehen wir bei allen mit ausgesprochener Krise endigenden Krankheiten, wie man sich schon leicht aus den Tabellen überzeugen kann. Es findet also in der Zeit der Krise, wozu noch einige Tage ohne Temperaturerhöhung, bei denen aber die gesteigerte Puls- und Respirationsfrequenz auf anormale Zustände deuten, hinzugerechnet sind constant eine im Durchschnitt etwas grössere N-Ausscheidung Statt, als selbst im intensivsten Fieber. Betrachten wir nun noch die Ausscheidung des Harnstoffs in der kritischen Zeit im Besondern, so ergiebt sich schon bei oberflächlicher Betrachtung eine Vermehrung, gewöhnlich schon vor der Krise, dann Sinken bei reichlicher Schweisssecretion am kritischen Tage, und constant eine epikritische Ausscheidung, sogleich, oder einige Zeit nach der Krise, die zuweilen sich über einige Tage erstreckt. Und zwar übersteigt die epikritische Ausscheidung gewöhnlich bedeutend die im intensiven Fieber excernirte Menge. Jedoch ist dieses nicht constant. So beobachteten wir auch in andern

Fällen eine nur der im Fieber excernirten Menge gleichkommenden Höhe, jedenfalls aber nie sofort ein Sinken auf oder unter das Normale. Spitzuhr (febris recurrens) zeigt am ersten Beobachtungstage mit Fieber 36 grm., am folgenden kritischen Tage 46 grm.; im 2ten Anfall entleerte er durchschnittlich 28,15 grm. = 0,593 pro Kilogramm und pro die; die höchste Zahl am Tage vor der Krise = 28,7 grm. sinkt am kritischen Tage auf 18 grm. und erreicht am Tage nach der Krise die Höhe von 53 grm. i. e. das 2fache der im Fieber excernirten Menge und hat noch am dritten Tage nach der Krise (noch immer bei äusserst geringer Nahrungsaufnahme, nach der ClNa-Ausscheidung zu urtheilen) die Höhe der im Fieber excernirten Menge i. e. 28 grm. Im Fieber ist eine Steigerung um das 1,5fache, im Entfieberungsstadium um das 1,87fache und speciell am Tage nach der Krise um das 2,9fache des Normalen im Hunger. Veitelberger, (Typhus exanthematicus) entleerte im Fieber durchschnittlich = 32,407 grm. $\overset{+}{U}r$ = 1,8fache des Normalen und 0,78393 grm. $\bar{U}r$ = 1,9fache; die höchste Zahl betrug 50 grm. i. e. über das 3fache der Norm. Am Tage vor der Krise war die Harnstoffmenge 47,0 grm., sinkt dann am kritischen Tage auf 20 grm. und ist am ersten Tage nach derselben 29, und am 3ten nachher 42 grm., im Durchschnitt 32 grm. und 1,1409 grm. Ur, also eben so hoch wie im Fieber, trotzdem dabei in 3 Tagen keine Temperaturerhöhung bestand. Weniger instructiv ist der andere Fall von Typhus exanthematicus, Glaser, er entleerte im Fieber durchschnittlich 0,345 grm. $\overset{+}{U}r$ und 0,0068 grm. Ur pro Kilogramm; am Tage nach der Krise, (wobei ClNa schon 7 grm. betrug) 0,582 grm. $\overset{+}{U}r$ pro Kilogramm (um 1,6fache mehr als im Fieber) und 0,021 grm. $\bar{U}r$ i. e. ca. 2fache mehr als im Fieber.

Carl Neumann, Pneumonie. Im Fieber betrug die höchste Zahl 25,8 grm., durchschnittlich 25,6 grm. = 0,404 p. Kilogr., sinkt in der Krise auf 20, steigt nach derselben auf 27 und 30 grm. = durchschnittlich 0,5 pro Kilogrm. Ebenso betrug die $\bar{U}r$-Ausscheidung im Fieber = 0,00936 grm. und stieg nach der Krise auf 0,0154 pro Kilogrm. Die Ausscheidung ist hier also grösser als im Fieber.

Es würde zu platzraubend sein, wollte ich dasselbe Verhältniss in allen Fällen speciell nachweisen, es mögen die eben angeführten Beispiele genügen.

Für die Richtigkeit dieser Beobachtungen, gegen welche der Vorwurf, dass sie Beobachtungsfehler seien, wohl bei einem Werthe von zuweilen 20 grm. $\overset{+}{U}r$. nicht erhoben werden kann, sprechen auch noch analoge Fälle, die in der oben erwähnten Arbeit von Huppert mitgetheilt sind, woselbst dieses Phänomen nur eine andere Deutung erfahren hat.

So betrug in einem von Brattler analysirten Falle die $\overset{+}{U}r$-Ausscheidung sofort nach der Krise 46, 39 und 28 grm., während die höhsten Zahlen im Fieber 31 und 36 grm. betrugen; die ClNa-Ausscheidung war auch nach der Krise nie 1 grm., also konnte die vermehrte $\overset{+}{U}r$-Ausscheidung nicht von gesteigerter Nahrungsaufnahme herrühren.

Noch instructiver ist ein Fall von Winge mitgetheilt, in dem die $\overset{+}{U}r$-Menge nach der Krise 58 und 51 grm. war, während sie im Fieber nur 26 und 39 grm. betrug.

Es findet also kurz zusammengefasst bei kritisch sich entscheidenden Krankheiten, nach der Krise, bei normaler Temperatur eine enorme N-Ausfuhr statt, die gewöhnlich sogar die im Fieber excernirte Menge bedeutend übertrifft. Huppert glaubte diese Erscheinungen bei Pneumonie (Beobachtungen an anderen kritisch endigenden Krankheiten sind nicht mitgetheilt) aus der Resorption des Exsudates erklären zu können. Abgesehen davon, dass wohl kaum die Resorption in so kurzer Zeit stattfinden kann, wie es auch die physikalische Untersuchung beweist, welche oft noch acht Tage nach der Krise Zeichen von Exsudaten ergiebt (während die epikritische Ausscheidung nie über drei Tage dauerte), ist dieselbe wohl kaum ausreichend, diese enorme Höhe der Harnstoffexcretion zu erklären. Ausserdem wird ja in der Resolution in Folge von Verflüssigung des Exsudates durch neugebildete Eiterzellen eine Menge Proteïnsubstanzen verbraucht, wobei noch die oft nicht unbeträchtliche Entleerung durch Expectoration in Be-

tracht kommt. Rechnet man nun, dass 1 grm. Ur. ungefähr 3 grm. Eiweiss entspricht, so würden also in dem Falle von Winge an einem Tage mindestens 57 grm. Eiweiss resorbirt, rechnet man noch die expectorirte Menge von ca. 43 grm. (jedenfalls nur eine mässige Menge), so würden also an einem Tage 100 grm. Eiweiss aus dem Körper entfernt. Bedenkt man ferner, dass die Resolution und mit ihr die Resorption mehrere Tage andauert, und dass vielleicht noch ein Theil des resorbirten Eiweisses zum Körperansatz verbraucht wird, so sieht man leicht ein, dass dies ein Exsudat von sehr bedeutendem Umfange sein müsste, ganz abgesehen von den andern Bestandtheilen des Exsudates, die seinen Umfang nur noch vergrössern können. Zur Evidenz wird die Unabhängigkeit dieser Erscheinung von der Resorption eines Exsudates erwiesen, dass dieselbe in vollständig analoger Weise auftritt bei Krankheiten, bei denen von Resorption eines Exsudates gar nicht oder fast gar nicht gesprochen werden kann, wie Typhus exanthematicus und Erysipelas faciëi. Es scheint dies Verhalten der N-Ausscheidung also lediglich von der Krise, oder richtiger von dem dabei stattfindenden schnellen Temperaturabfalle abzuhängen, wie es die Beobachtung an dem Operirten (Lenk) zu beweisen scheint. Es war bei demselben nehmlich mit Eintritt des Fiebers eine deutliche Vermehrung des Harnstoffs zu constatiren. Dieselbe erreichte an dem ersten fieberlosen Tage (das Fieber dauerte überhaupt nur zwei Tage) die grösste Höhe und war noch die zwei nächsten Tage, trotz schlechterer Ernährung, bedeutend grösser als die vorher bei guter Nahrung entleerten Mengen. Von Resorption eines Exsudates kann hier selbstverständlich keine Rede sein.

Die Verminderung der N-Ausscheidung am Tage der Krise selbst ist jedenfalls von vielen zusammentreffenden Umständen abhängig. Zunächst ist hierbei constant eine meist erhebliche Schweisssecretion beobachtet. Dass nun aber durch den Schweiss Harnstoff entleert wird, darf man wohl als feststehend ansehn; ja die auf diesem Wege erfolgte Harnstoffausscheidung soll in seltenen Fällen so bedeutend sein, dass nach Verdunstung des Schweisses der Körper mit einer Kruste, aus Harnstoff bestehend, bedeckt sein soll (Schottin). Die Schätzung der Menge des so entleerten N lässt sich nicht einmal approximativ be-

stimmen. Jedenfalls kommt noch die durch die reichliche Schweisssecretion bedingte Abnahme der Harnmenge hinzu, wie es aus den Untersuchungen von Genth hervorgeht, nach welchen bei reichlicher Wasserzufuhr die Harnstoffausscheidung bei einer Steigerung der Harnmenge von 100 CC. um 2.1—4 grm. zunahm, und aus den Untersuchungen von Kaupp, in dem bei gleicher Lebensweise bei einer Abnahme der Harnmenge um je 100 CCm. der Harnstoff um 2.25 grm. sank. Nicht mehr deutlich tritt das obige Verhalten bei protrahirter Krise hervor, und jemehr sich dieselbe der Lyse nähert, desto früher sehen wir ein langsames, allmähliges Abfallen der Ausscheidung der N-haltigen Producte erfolgen. Diese Abnahme z. B. im remittirenden Stadium des Ileotyphus, in dem sie constant zu beobachten ist, scheint zum grössten Theil darauf zu beruhen, dass die Kräfte des Patienten durch das vorhergegangene, continuirliche intensive Fieber derart erschöpft sind, dass der Organismus nicht mehr im Stande ist, bedeutende Mengen seiner eigenen Bestandtheile der Oxydation anheimfallen zu lassen. Dass aber überhaupt noch eine Zersetzung der Gewebe stattfindet, beweist die in der Zeit zu constatirende Körpergewichtabnahme. Dass aber auch hier nicht die Harnstoffausscheidung der Temperaturerhöhung entspricht, beweist die im remittirenden Stadium zuweilen weit unter das Normale sinkende N-Ausfuhr. So sehen wir in dem einen Falle (Aucturies, Ileotyphus) bei einer Abendtemperatur von 40,0°, und normaler Morgentemperatur 9 grm. $\overset{+}{\text{Ur}}$. Selbst zugegeben, dass bei dieser Zahl ein geringer Fehler vorgekommen sein sollte, so ist noch bei demselben Fall in 8 Tagen remittirenden Fiebers die Harnstoffausscheidung unter die Norm (im Hunger) gesunken; denn sie betrug nur am 1ten Tage 17 grm., an den übrigen nur 14 grm. und darunter.

Ueber die Grösse des Einflusses des Ernährungszustandes, in welchem der betreffende Patient vor der Erkrankung sich befindet, belehrt uns ein Fall von Typhus exanthematicus. (Sperling.) Dieser Patient war schon früher ein wenig kräftig gebautes, ursprünglich aber gut genährtes Individuum. Nachdem derselbe nun einen schweren Ileotyphus überstanden hatte, erkrankte er in der Reconvalescenz an einem Typhus exanthema-

ticus und entleerte er dann bei 40° und 39,8° 18,9 grm. $\overset{+}{Ur}$ und 0,481 grm. Ur, am folgenden Tage bei 39,1° und 39,6° 14,63 grm. $\overset{+}{Ur}$ und 0,266 grm. Ur, also im Durchschnitt bei 39,5° — 16,76 grm. $\overset{+}{Ur}$, und 0,3735 $\overline{Ur}$ i. e. nicht einmal so viel, als ein hungernder Fieberloser; die Ausscheidung bleibt für die intensive Temperaturerhöhung noch immer äusserst gering, wenn man auch die Jugend des Patienten (15 Jahre alt) in Rechnung bringt. Man kann wol hieraus schliessen, dass äusserst ungünstige Ernährungsverhältnisse vor der Erkrankung allein im Stande sind, eine nur höchst gering gesteigerte Oxydation im Fieber veranlassen zu können, die in keinem Verhältniss zu der bedeutenden Temperaturerhöhung steht.

Wichtige Aufschlüsse über das Verhalten der N-Ausscheidung zur Temperatur gewährt ferner die Vergleichung verschiedener Krankheiten. Stehen diese beiden Factoren in einem bestimmten, von einander abhängigen Verhältnisse, so muss die Oxydation der Eiweisskörper in Krankheiten, die mit intensivem, continuirlichem Fieber verlaufen, bedeutend grösser sein, als in Krankheiten mit remittirendem Fiebertyphus.

Fraentzel, Pneumonie, entleerte in 3 Tagen bei einer Temperatur von mindestens 39,6° und höchstens 40,4° durchschnittlich 35,3737 grm. $\overset{+}{Ur}$ = 0,517 p. Kilogrm. = 1,34fache des Normalen; die Ur Menge betrug 1,28121 grm. = 0,017 pro Kilogrm. = ca. 2fache des Normalen.

Bei Lenk betrug bei derselben Temperatur die durchschnittliche Harnstoffausscheidung 38,99 grm. = 0,723 pro Kilogrm. = 1,88fache des Normalen. Die Durchschnittszahl der Harnsäure ist = 0,683 grm. = 0,0105 pro Kilogrm. = 1,19fache des Normalen.

Tropps entleerte bei einer Temperatur von immer über 39,0° durchschnittlich 30,036 grm. $\overset{+}{Ur}$ = 1,7fache und $\overline{Ur}$ = 0,9455 grm. = 2,3fache des Normalen.

Bei Veitelberger waren die Durchschnittszahlen 32,407 $\overset{+}{Ur}$ = 1,85fache, und 0,78393 grm. Ur = 1,9fache des Normalen bei einer Temperatur von immer über 40°.

Im Gegensatz zu diesen mit sehr intensiver Temperatur-

erhöhung begleiteten Krankheiten, entleerte Moeller (Rheumatismus) bei reichlicher Schweisssecretion durchschnittlich 40,108 grm. $\overset{+}{U}r$ = 2,3fache und 0,8653 grm. $\overset{-}{U}r$ = 2,12fache des Normalen. Die Temperatur überstieg nur einige Male und zwar nur vorübergehend die Höhe von 39°.

Noch exquisiter zeigt uns dasselbe Verhalten die Beobachtung der Trichinosis. Die Durchschnittszahl für $\overset{+}{U}r$ betrug 42,6569 grm. = 2,4fache und für $\overset{-}{U}r$ = 1,1477 grm. = 2,8fache des Normalen. Die Temperatur war des Morgens normal und des Abends höchstens 39°. Diese Daten berechtigen uns nun zu dem Schlusse, dass die grösste N-Ausscheidung keineswegs an die höchste Temperatur gebunden ist. Wir sehen im Gegentheil, dass in den beiden Fällen mit niedrigem, remittirendem Fieber und reichlicher Schweisssecretion, besonders bei der Trichinosis die Harnstoff- und Harnsäuremengen erheblich grösser sind, als in den Fällen mit intensivem Fieber. Ueber das Kreatinin lässt sich nichts Bestimmtes sagen, da möglicher Weise bei der Trichinose noch die dabei stattfindende Muskelaffection in Betracht zu ziehn ist. Resumiren wir kurz die Resultate, so finden wir folgende Punkte, die uns, wie ich glaube, mit absoluter Gewissheit behaupten lassen, dass die Grösse der N-Ausfuhr unabhängig sei von der Temperaturerhöhung.

1) Wir finden hauptsächlich im Anfange des Fiebers, aber nicht daran gebunden, eine oft sehr geringe N-Ausfuhr bei bedeutender Temperaturhöhe, während dieselbe bei eben so hoher Temperatur in den nächsten Tagen oft eine enorme Höhe erreicht.

2) Die N-Ausscheidung ist im Entfieberungsstadium grösser als im intensiven Fieber.

3) Bei allen kritisch endigenden Krankheiten findet eine epikritische Ausscheidung statt, welche bei vollständig fieberloser Temperatur oft die im Fieber excernirte Menge bedeutend übersteigt, aber immer über das Normale vermehrt ist.

4) Ungünstige Ernährungsverhältnisse vor der Erkrankung sind allein im Stande, die N-Ausscheidung selbst bei intensiver Temperaturerhöhung auf ein Minimum herabzusetzen.

5) Die Ausscheidung kann bei leichten Fiebern mit reichlicher Schweisssecretion grösser sein, als bei sehr intensivem continuirlichem Fieber.

Welche Momente sind es nun, die diese epikritische Ausscheidung bedingen? Dass dieselbe nicht von der Resorption eines Exsudates abhängig sein kann, haben wir oben gesehen; dass sie nicht durch vermehrte Nahrungsaufnahme bedingt sein kann, beweist, abgesehen davon, dass die Kranken erfahrungsgemäss gleich nach der Krise überhaupt noch wenig Nahrung zu sich zu nehmen pflegen, die geringe ClNa-Ausscheidung, welche in dieser Zeit die im Fieber excernirte Mengen entweder gar nicht, oder doch nur unbedeutend übersteigt. Auf die neuerdings von Huppert und Riesell gemachte Angabe, dass nur durch Verbrennung von Organeiweiss Temperaturerhöhung entstehe, nicht aber durch Verbrennung von Vorrathseiweiss, wird man wohl nicht zurückgreifen können, denn wie sollte ein Individuum, welches 1—2 Wochen fiebert, noch über Vorrathseiweiss zu gebieten haben? Wollte man hierzu auch das etwa bei Pneumonie resorbirte Eiweiss rechnen, so bleibt es doch immer schwer einzusehen, warum keine Temperaturerhöhung dabei stattfinden soll. Denn a priori wird man doch annehmen müssen, dass eine bestimmte Menge Eiweiss bei ihrer Oxydation bis zum Harnstoff immer dieselbe Wärmemenge liefern muss, gleichviel an welchem Ort diese Verbrennung stattfindet. Dass bei Gesunden, trotz erhöhter Zersetzung von N haltigen Stoffen keine Temperaturerhöhung eintritt, dürfte vielleicht zum Theil darauf beruhen, dass eine grosse Menge der producirten Wärme als lebendige Kraft auftritt, da man nach den neuesten Untersuchungen von Senator wohl kaum ein grosses Wärmeregulationsvermögen annehmen darf. Es müssen also andere Ursachen vorhanden sein, die diese epikritische Ausscheidung bedingen, und zwar sind hierbei nur 2 Fälle möglich; entweder findet noch eine vermehrte Oxydation von Eiweisssubstanzen statt, oder diese Ausscheidung ist von einer Retention von Excretion resp. unvollkommenen Oxydationsproducten im hohen Fieber abhängig. Wie schon Herr Prof. Leyden hervorgehoben hat, walten in der Zeit der Krise noch keineswegs normale Zustände ob, wie man leicht aus der vermehrten Puls- und Respirationsfrequenz sehen kann,

welche in dieser Zeit trotz normaler, oft sogar subnormaler Temperatur eine dem intensivsten Fieber entsprechende Höhe zeigen. Es ist also leicht möglich, dass hier noch erhöhter Stoffumsatz vorliegt, der sich nur durch das Fehlen der Temperaturerhöhung von dem Symptomencomplex des gewöhnlichen Fiebers unterscheidet. Ganz analoge Beobachtungen haben Ringer und Redtenbacher* an Intermittenskranken gemacht. Sie fanden nämlich, dass, wenn der Anfall nach grossen Chiningaben ausblieb, doch noch eine Zeit lang in den Zeiten, in welchen der Anfall gekommen wäre, die Harnstoffmenge zunahm, selbst ohne Erhöhung der Körpertemperatur. Diese Daten stehen im scheinbaren Widerspruche mit der Thatsache, dass durch jede chemische Verbindung Wärme frei wird; es müsste eigentlich auch in diesen Fällen, wenn die Oxydation im Organismus gesteigert ist, eine Erhöhung der Körpertemperatur eintreten. Eine genügende Erklärung hierfür haben die Untersuchungen von Herrn Professor Leyden über die Wärmeabgaben im Fieber geliefert. Er fand, dass im intensiven Fieber der Wärmeverlust höchstens um das 2fache, im Entfieberungsstadium aber selbst um das 3fache des Normalen gesteigert sein kann, dass derselbe aber überhaupt im kritischen Stadium grösser ist als im Fieber. Und mit Recht zieht er hieraus den Schluss, dass im kritischen Stadium auch eine erhöhte Wärmeproduction besteht, die möglicherweise ebenso gross ist, als diejenige in der grössten Fieberhitze. Wir sehen, dass sich dieser Schluss für die Zersetzung stickstoffhaltiger Substanzen vollständig bestätigt hat; denn die Harnstoffausscheidung war, mit wenigen Ausnahmen, ebenso gross, als im intensiven Fieber, oft sogar noch bedeutender. Für den erster Augenblick könnte es nun leicht scheinen, als ob durch diese enorm gesteigerte Wärmeabgabe auch die durch die vermehrte Oxydation producirte Wärme (mit Wahrscheinlichkeit kann man auch auf erhöhte Zersetzung der stickstofflosen Substanzen schliessen, worüber aber noch die quantitative Bestimmung der CO^2 entscheiden muss) compensirt, ja vielleicht übercompensirt würde. Es ist nicht schwer, sich davon zu überzeugen, dass dieses aber in der That nicht

* Virchows spec. Pathol. u. Ther. Bd. 2. Abth. 2.

stattfindet. In dem einen Falle beträgt die Harnstoffausscheidung am kritischen Tage fast das Doppelte, als die im Fieber entleerte Menge (28 resp. 53 grm.). Würde die Wärmeabgabe in der Krise nun doppelt so gross sein, als im Fieber, so würde natürlich aus dieser Wärmeregulation noch immer die Fiebertemperatur resultiren müssen. Nun ist aber nach Herrn Professor Leyden die Wärmeabgabe nur circa $1^1/_2$mal grösser, als im Fieber; es hätte also an dem betreffenden Tage die Temperatur noch höher sein müssen als im Fieber. Hierzu kommt noch, dass ein grosser Theil der Wärmeabgabe für das Sinken der Temperatur in Abzug zu bringen ist. Dass dieser Abzug nicht gering sein kann, ergiebt sich leicht aus dem so rapiden Temperaturabsteigen, das nach Herrn Professor Leyden in einem Falle in 2 Stunden 2,2° C. betrug. Sehr wichtig wäre die Bemerkung Bordier's*, dass in der Defervescenz fieberhafter Krankheiten Zucker im Urin auftritt, besonders bei Masern, Pneumonie und Erysipelas. Bordier erklärt dessen Auftreten aus dem plötzlichen Aufhören des während des Fiebers gesteigerten Verbrauchs. So oft ich auf Zucker untersucht habe, ist es mir nicht gelungen, denselben nachzuweisen. Das Auftreten des Zuckers würde aber doch nur für gesteigerte Oxydation Nhaltiger Substanzen sprechen, von denen die abgespaltenen Kohlenhydrate unverbrannt ausgeschieden wurden. Es würden also hier in dem Falle ähnliche Verhältnisse wie bei Diabetes mellitus obwalten, für den Huppert und Riesell hieraus das Fehlen der Temperatursteigerung ableiten. Dass also in der Krise vermehrte Oxydation von Eiweisssubstanzen stattfindet, kann wohl als sicher betrachtet werden, jedoch kann andererseits aus derselben nicht die ganze Harnstoffmenge, wie oben gezeigt ist, abgeleitet werden. Es müssen also noch andere Momente mitwirken, die diese epikritische Ausscheidung erklären. Gelöst wird nun diese räthselhafte Erscheinung, wenn man neben gesteigerter Verbrennung von Nhaltigen Substanzen zugleich eine Retention von Excretions- resp. unvollständigen Verbrennungsstoffen annimmt, wie es Herr Professor Leyden für die Wasserausscheidung thut und auch schon für die andern Stoffe ver-

* Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1868. Nr. 49.

muthete. In der That giebt es Punkte, die diese Annahme gerechtfertigt erscheinen lassen. Wie wir oben gesehen haben, ist oft, besonders im Anfange des Fiebers, bei bedeutender Temperatur die Harnstoffausscheidung äusserst gering, zuweilen kaum über das Normale (im Hunger) vermehrt, während kurz darauf bei derselben Temperatur dieselbe bedeutend gesteigert ist. Leicht lässt sich diese Erscheinung aus der obigen Annahme erklären; denn, wenn in der einen Zeit die betreffenden Substanzen nicht der vollkommenen Oxydation bis zum Harnstoff anheimfallen, so ist es leicht erklärlich, dass beim Beseitigen der dieses etwa bedingenden Ursachen, ohne höhere Temperatur in den folgenden Tagen eine vermehrte N-Ausscheidung stattfindet.

Im Uebrigen stimmen die für die obige Annahme sprechenden Punkte mit denen überein, die Herrn Professor Leyden veranlassten, im Fieber eine Wasserretention anzunehmen. Ebenso, wie Herr Professor Leyden für die insensiblen Verluste gefunden hat, war die N-Ausscheidung im Fieber wohl gesteigert, sie war im kritischen Stadium aber noch grösser als im intensiven Fieber. Nimmt man noch hinzu, dass der Körpergewichtsverlust, obwohl im Fieber auch vorhanden, in der Krise sein Maximum erreicht, so wird man wohl zu der Annahme einer Retention berechtigt sein. Sehr leicht lässt sich nun die epicritische Ausscheidung erklären. Nimmt man an, dass unvollständige Verbrennungsstoffe im Fieber retinirt werden, so werden diese natürlich bei ihrer vollständigen Verbrennung Wärme produciren, und wir haben oben gesehen, dass die Annahme einer vermehrten Wärmeproduktion in der Krise nothwendig ist. Dieser Wärmezuwachs wird aber nur gering sein können, und die in dieser Zeit um das 3fache des Normalen, und ausserdem um das $1^1/_2$fache des im Fieber stattfindenden Wärmeverlustes, gesteigerte Wärmeabgabe wird vollständig ausreichen, um diesen Zuwachs zu übercompensiren, wodurch natürlich ein Sinken der Temperatur eintreten muss.

Im Besondern aber spricht noch für die Retention das Andauern der epicritischen Ausscheidung einige Tage nach der Krise bis zu einer Zeit, in der nach Herrn Prof. Leyden die Wärmeabgabe unter das Normale sinkt. Würde hier Eiweiss von Anfang bis zu Ende verbrannt, und dieses würde

bei Resorption eines Exsudates stattfinden, so müsste doch immer eine Temperaturerhöhung stattfinden, die aber bei unvollständigen Oxydationsprodukten, je nach dem Grade ihrer unvollständigen Verbrennung, weniger oder gar nicht eintreten darf.

Die Annahme einer Retention im Fieber ist schon vor einiger Zeit von Keith Anderson* ausgesprochen, der Beobachtungen an Fällen von Typhus exanthematicus machte. In 6 Fällen war die Harnstoffausscheidung in der zweiten Woche unter der Norm, in 3 in der ersten Woche grösser, aber nicht über der Norm. In 4 Fällen fand er Zunahme nach der Krise, also epicritische Ausscheidung; dann fiel die Harnstoffausscheidung und nahm endlich allmälig zu. Der genannte Forscher glaubte nun, dass die verringerte Ausscheidung des Harnstoffs durch Retention und nicht durch verringerte Bildung bedingt sei. Seine nähere Begründung dieser Annahme vermag ich nicht anzugeben, da mir die Original-Arbeit nicht zu Gebote stand.

An Verringerung der Bildung kann bei den von mir beobachteten Fällen füglich nicht gedacht werden, weil mit Ausnahme eines Falles, bei äusserst schlechten Ernährungsverhältnissen, die Harnstoffausscheidung im Fieber constant über die Norm vermehrt war. Ob die Stoffe, welche retinirt, Excretions- oder unvollständige Verbrennungsstoffe sind, darüber wird sich nicht einmal eine Vermuthung aussprechen lassen. Wie schwer die Beantwortung dieser Frage ist, beweisen die vielen sich widersprechenden Arbeiten über das Wesen der Uraemie.

Wir kommen jetzt zu der Frage, welcher von beiden beim Fieber stattfindenden Prozesse, ob die Temperaturerhöhung oder die gesteigerte Oxydation das Primäre ist. In dieser Form ist die Frage von Naunyn zuerst aufgestellt. Nachdem schon von Bartels im warmen Bade eine Erhöhung des Stoffwechsels beobachtet war, suchte Naunyn diese Beobachtung experimentell zu bestätigen. Er brachte einen Hund, bei dem er Stickstoff-Gleichgewicht erzeugt hatte, und dessen Temperatur 38,5° betrug, in einen Dampfkasten, worauf in 3 Stunden seine Temperatur unter Zeichen eines schweren Leidens auf 42,5° stieg;

* Centralblatt für med. Wissensch. 1866. Nr. 19.

nach einigen Stunden entleerte er 9,716 grm. Ur, während er in derselben Zeit bei Stickstoffgleichgewicht im fieberlosen Zustand zwischen 6,3 und 7,5 grm. ausschied. Es fand also bei primärer Temperaturerhöhung in diesem Falle eine vermehrte Zersetzung der N-haltigen Bestandtheile statt. Die Frage wird sich am Krankenbette auch entscheiden lassen, und zwar auf doppeltem Wege. Es handelt sich nehmlich darum, ob Temperaturerhöhung am Anfange des Fiebers ohne vermehrte Oxydation bestehn kann, oder was dasselbe ist, ob beim Beginn des Fiebers zugleich mit der Temperaturerhöhung die N-Ausscheidung steigt, und ferner, ob auch, bei Ausschliessung des Nahrungseinflusses, gesteigerte Oxydation ohne Temperaturerhöhung statthaben kann.

Der erste Punkt liesse sich wol am Besten durch Untersuchungen an Operirten entscheiden. In dem einen von mir beobachteten Falle traten Temperaturerhöhung und vermehrte Ur-Auscheidung zugleich auf. Anders verhält es sich mit einer Patientin mit Abscess.

1ster Tag $\begin{matrix}40^0,\\37{,}6^0\end{matrix}$ 8,6 ClNa, 17,14 grm. Ur.

2ter Tag $\begin{matrix}38{,}5^0\\39{,}0^0\end{matrix}$ 3,3 ClNa, 12,86 grm. Ur

An dem ersten Tage bei mässiger ClNa-Ausscheidung beträgt die Harnstoffausscheidung 17 grm., am folgenden bei mässigem Fieber nur 12 grm. und erst in den nächsten Tagen steigt die Ur-Menge. Noch deutlicher tritt dieses Verhalten bei derselben Patientin in einer spätern Periode hervor

1ster Tag:	Temperatur	normal,	8,22	ClNa,	16,5 Ur.
2ter „	„	$\begin{matrix}39{,}6^0\\37{,}6^0\end{matrix}$	5,76	„	12,376 „
3ter „	„	normal,	9,24	„	27,9136 „

An dem fieberhaften Tage war die Ur-Ausscheidung noch geringer als am vorhergehenden fieberlosen und steigt am folgenden über das Doppelte.

Diese Erscheinungen erklären sich leicht, wenn man die

Temperaturerhöhung als das Primäre und die vermehrte $\overset{+}{\text{Ur}}$-Ausscheidung als ihre Wirkung auffasst.

Andererseits aber finden wir nach der Krise bei normaler, ja selbst subnormaler Temperatur, enorm vermehrte $\overset{+}{\text{Ur}}$-Ausscheidung. Wie wir aber oben gesehen haben, müsste hierbei, falls die vermehrte N-Ausscheidung von gesteigerter Oxydation der Eiweissstoffe abhängt, immer eine bedeutende Temperaturerhöhung eintreten. Eine Temperaturerhöhung aber tritt nicht ein, und doch findet, wie wir oben erörtert haben, eine vermehrte Verbrennung von N haltigen Substanzen statt. Es folgt also mit Nothwendigkeit, dass gesteigerte Oxydation nicht nothwendigerweise auch Temperaturerhöhung nach sich ziehen muss. Der Grund für das Fehlen der erhöhten Temperatur liegt wohl in der Thätigkeit einer im Organismus wirksamen Wärmeregulations-Vorrichtung. Was die Grösse dieser Wärmeregulatoren anbetrifft, so sind dieselben im Fieber ziemlich bedeutend, wie die Untersuchungen von Herrn Professor Leyden ergeben haben; während sie bei gesunden Individuen nach Senator nur in ziemlich beschränkten Grenzen wirksam sind. Jedenfalls finden wir Temperaturerhöhung ohne gesteigerte Oxydation, und gesteigerte Oxydation bei normaler Temperatur. Es dürfte also die Frage im Sinne Naunyn's dahin zu entscheiden sein, dass in einigen Fällen wahrscheinlich die Temperaturerhöhung primär ist und erst die gesteigerte Oxydation bewirkt. Ob dieses Verhalten oft, oder vielleicht bei allen fieberhaften Krankheiten stattfindet, darüber müssen spätere Untersuchungen entscheiden.

Es bleibt nun noch die von Senator genau discutirte Frage, ob die durch die vermehrte Zersetzung von N haltigen Substanzen erzeugte Wärme hinreichend ist, um die oft beträchtliche Fiebertemperatur zu erklären. Ich will hierbei keine genaue Berechnungen anstellen, obgleich ich in der Lage bin, bei einigen Patienten sowohl die Wärmeabgabe, die Herr Professor Dr. Leyden calorimetrisch bestimmt und in seiner Arbeit veröffentlicht hat, als auch die durch Oxydation von N haltigen Substanzen producirte Wärme genau anzugeben. Ich nehme hiervon Abstand, weil diese Berechnungen einer-

seits nur zu dem Resultate führen, das Senator erhielt, da ich nie eine 65 grm. übersteigende Harnstoffausscheidung beobachtete, und andererseits diese Frage nur dann für die Theorie des Fiebers in Betracht kommen kann, wenn zahlreiche Untersuchungen uns über die quantitative CO^2-Ausscheidung näheren Aufschluss über das Verhalten der Nfreien Substanzen im Fieber ergeben haben. Jedenfalls reicht die gesteigerte Oxydation von Eiweisssubstanzen allein nicht aus, die Fiebertemperatur zu erhöhen.

Ich habe noch bei Ausführung der obigen Beobachtungen Gelegenheit gehabt, mein Augenmerk auf einige andere Punkte, als auf die erörterten, die den Hauptzweck der Arbeit bilden, zu richten, und lasse ich dieselben noch kurz folgen.

Ueber die einseitige Vermehrung der Harnsäure.

Durch die vortrefflichen Untersuchungen von Bartels* und Senator** ist es nachgewiesen, dass die Harnsäureausscheidung in einem bestimmten Verhältnisse zur Harnstoffmenge steht, welches auch nicht durch die Fieberwirkungen, wol aber durch gestörte Respiration geändert wird. Jedoch tritt diese einseitige Vermehrung der Ur nur dann ein, wenn Athmungsinsufficienz vorhanden ist, wenn die gesteigerte Respirationsfrequenz nicht im Stande ist den erforderlichen Bedarf von Luftzufuhr zu decken. Es ist nicht meine Absicht im Speciellen alle hierüber von Bartels gemachten Angaben zu bestätigen; dieselben sind in jener Arbeit so ausführlich behandelt, dass sie keiner Bestätigung bedurften. Ich will hier nur noch kurz die Frage discutiren, ob das Verhältniss zwischen Ur und $\overset{+}{Ur}$ durch das Fieber ebenfalls alterirt wird. Fraentzel, Pneumonie, entleerte im Fieber durchschnittlich 34,3737 grm. $\overset{+}{Ur}$, und 1,2812 grm. Ur also = 1 : 26, während die Excretion im fieberlosen Zustande 27,80472 grm. $\overset{+}{Ur}$ und 0,9981 grm. Ur = 1 : 27. Es

* Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 1.

** H. Senator, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss von Respirationsstörungen auf den Stoffwechsel. Virchow's Archiv. Bd. 42.

ist also im Fieber das Verhältniss dieser zwei Factoren nicht gestört.

Carl Neumann (Pneumonie) excernirte im Fieber $\overset{+}{Ur}$ 23,7584 grm. und 0,4381 grm. $\overset{-}{Ur} = 1:54$ und im fieberlosen Zustande betrug das Verhältniss $24{,}71505 : 0{,}6654 = 1:36$. Hier ist also die Harnsäuremenge im Fieber sogar noch geringer, als in der Reconvalescenz. Eben dasselbe Resultat ergeben die übrigen Beobachtungen, von denen ich noch 2 Fälle von Rheumatismus articulorum acutus erwähnen möchte. Bei Moeller betrug das Verhältniss in der fieberhaften Zeit $\overset{+}{Ur}$ 40,108 grm. : 0,8653 grm. $\overset{-}{Ur} = 1:46$ und in der fieberlosen Zeit 21,3882 $\overset{+}{Ur}$: 0,4359 $\overset{-}{Ur} = 1:49$; es ist also das Verhältniss im Fieber nur unbedeutend vermehrt.

Strahl excernirte 25,804 grm. $\overset{+}{Ur}$: 0,6974 grm. $\overset{-}{Ur} = 1:37$, also ein Verhältniss, das noch immer in den normalen Grenzen liegt.

Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen habe ich Gelegenheit gehabt, den Harn einer Kranken zu untersuchen, die an Insufficienz der Aortenklappen leidend, im Stadium der Compensationsstörung mit bedeutender Orthopnoe sich befand. Die Respirationsfrequenz betrug nur 44, eine Zahl, welche im hohen Fieber oft erreicht wird, aber es zeigte die Patientin die Zeichen einer ziemlich erheblichen Athmungsinsufficienz. Es betrug hier das Verhältniss 16,65 $\overset{+}{Ur}$: 0,5306 $\overset{-}{Ur} = 1:31$, also mindestens die Maximalgrenze des normalen Verhältnisses. Noch schärfer tritt dieses bei Betrachtung der einzelnen Tage hervor, und stellt sich hier das Verhältniss an einem Tage $= 1:23$, an einem andern Tage $= 1:24$.

Es bestätigt sich also hiernach der von Bartels aufgestellte Satz, dass die Athmungsinsufficienz eine Vermehrung der Harnsäuremenge ohne gesteigerte Harnstoffausscheidung bewirkt, während im Fieber sowohl $\overset{-}{Ur}$ als $\overset{+}{Ur}$ vermehrt sind und zwar so, dass das normale Verhältniss dieser beiden Stoffe zu einander nicht alterirt wird.

Ueber die antipyretische Wirkung des Chinium sulphuricum.

Der Glaube, im Chinium sulphuricum eine Panacee gegen das Fieber zu besitzen, veranlasste schon früher seine Wirkung zu analysiren; und war es besonders die den Stoffwechsel herabsetzende Kraft, die, von den Anschauungen einer im Fieber gesteigerten Wärmeproduction ausgehend, hier in Betracht kam. Ich habe nun auch im Laufe der obigen Untersuchungen Gelegenheit gehabt, hierüber einige Beobachtungen zu machen. Zuerst erwähne ich die zwei Untersuchungen an Fieberlosen angestellt, deren Tabellen bei Berechnung der durchschnittlichen Harnstoffausscheidung im Hunger mitgetheilt sind. Die betreffenden Patienten waren während der ganzen Beobachtungszeit sowohl in quantitativer, als in qualitativer Hinsicht auf vollständig gleiche Nahrung gesetzt, und wurde das Chinin erst dann gegeben, als die Grösse der Harnstoffausscheidung fast constant war, so dass man annehmen konnte, dass annähernd Stickstoffgleichgewicht stattfand. Es zeigte sich bei R.... beim ersten Versuch am ersten Tage nach dem Chiningebrauch eine geringe Vermehrung der Harnstoffausscheidung, die aber in den 2 folgenden Tagen sank; dasselbe tritt bei demselben Patienten nach der 2ten Chinindose hervor, nur erstreckte sich die die Harnstoffausscheidung herabsetzende Wirkung noch auf längere Zeit. Ebenso stieg bei dem andern Patienten I.... nach dem ersten Chiningebrauch die Harnstoffexcretion an ersten Tage und sank dann 2 Tage hindurch, während die zweite Dose keine deutliche Einwirkung erkennen lässt. Es bestätigt sich also die Ansicht, dass das Chinin eine den Stoffwechsel erniedrigende Wirkung ausübt, womit auch die Beobachtung Liebermeisters im Einklang steht, dass nach dem Chiningebrauch auch bei Gesunden eine geringe Temperaturerniedrigung eintritt. Liebermeister sah aber auch zuweilen die Temperatuerniedrigung fehlen, wie auch in dem einen von mir beobachteten Falle der Chiningebrauch ohne Einfluss auf den Stoffwechsel war; man wird also wol die Wirkung des Chinium sulphuricum auf den Stoffwechsel bei fieberlosen Individuen dahin beschränken müssen, dass es denselben nicht immer, wol aber häufig herabsetzt.

Bevor wir noch einen Blick auf die Einwirkung des

Chinium sulphuricum auf das Fieber werfen, will ich, mit Uebergehen der übrigen, nicht unbeträchtlichen Litteratur, nur Liebermeister's Arbeit hierüber erwähnen. Dieser fand bei genügender Dose (1,2 grm.) einen Temperaturabfall, der besonders deutlich war, wenn das Fieber spontan im Abnehmen begriffen war. Es zeigte sich das Mittel also wirksamer, wenn es am Abend und Ende der Krankheit, als wenn es am Morgen und Anfange derselben gegeben war, und fand er im Mittel von 168 Fällen, wenn des Nachts 1,2 grm. Chin. sulph. gereicht wurden, am folgenden Morgen eine Temperaturerniedrigung von 0,92° C., zuweilen war auch noch die Einwirkung am folgenden, selbst am 3ten Tage sichtbar.

Der eine Fall (Aucturies, Ileotyphus) erhielt zuerst täglich, später täglich alterirend, Chinin in Dosen von 1,2 grm. Es ergab sich dabei folgendes Resultat.

7. Chininwirkung	$\frac{36,8^0}{39,5^0}$	; 20,418 grm.	$\overset{+}{U}r$	und	0,1743 grm.	$\overline{U}r$
8. ohne Chinin	$\frac{39,5^0}{39,5^0}$	; 30,426 „	„	„	0,308 „	„
9. Chinin	$\frac{40,4^0}{39,8^0}$	; 18,012 „	„	„	0,1056 „	„

Diese Beobachtung ergiebt also eine beim Chiningebrauch eintretende, bedeutende Abnahme, nicht nur der Harnstoff-, sondern auch der Harnsäure-Menge.

Carl Neumann, Pneumonie, zeigt dasselbe Verhalten.

5. ohne Chinin	$\frac{39,2^0}{39,4^0}$	; 25,8552 grm.	$\overset{+}{U}r$	und	0,5985 grm.	$\overline{U}r$
6. mit Chinin	$\frac{39,9^0}{38,0^0}$	; 15,944 „	„	„	0,276 „	„

Im Gegensatz hierzu sehen wir das Chinin ohne Wirkung, wenn auch am Ende des Fiebers, bei intensiver Temperaturerhöhung in einem Falle von Typhus exanthematicus (Veitelberger):

24. ohne Chinin	$\frac{40,0^0}{40,4^0}$	; 30,7336 grm.	$\overset{+}{U}r$	und	0,6642 grm.	$\overline{U}r$.
25. mit Chinin	$\frac{40,2^0}{38,9^0}$	; 33,504 „	„	„	0,8928 „	„

Dass nicht etwa dasselbe Verhalten wie bei den Fieberlosen (erst Steigen und dann Sinken) stattfindet, beweist das

Steigen des $\overset{+}{Ur}$ noch am folgenden Tage. Dieses Verhältniss findet aber im folgenden Falle statt. Raudies (Typhus exanthematicus):

7. Chinin	$\frac{40{,}0^0}{41{,}0^0}$;	28,0016 grm.	$\overset{+}{Ur}$	und	0,5074 grm.	$\overset{-}{Ur}$		
8. Chinin	$\frac{40{,}2^0}{40{,}6^0}$;	39,846	„	„	„	1,147	„	„
9. ohne Chinin	$\frac{40{,}6^0}{40{,}0^0}$;	24,6656	„	„	„	0,8466	„	„
10. Chinin	$\frac{40{,}8^0}{38{,}2^0}$;	36,3626	„	„	„	0,9734	„	„
11. ohne Chinin	$\frac{40{,}1^0}{39{,}6^0}$;	22,6204	„	„	„	0,53	„	„

Es ist also an dem Tage, an dem die Chininwirkungen eintreten sollten, sowohl die Harnstoff- als die Harnsäure-Ausscheidung sehr beträchtlich, während sie an dem folgenden Tage bedeutend sinkt, was besonders an den 2 letzten Tagen hervortritt. Ein Einfluss auf die Temperatur fehlt in den ersten Tagen vollständig und ist am zehnten deutlich zu erkennen.

Wir sehen also, dass die Wirkungen des Chinins äusserst verschiedene sind; während es in dem einen Falle die N-Ausfuhr sofort beschränkt, tritt im andern Falle zuerst eine Vermehrung derselben und dann Verminderung ein, während wiederum in andern Fällen gar keine Einwirkung, weder auf die Temperatur noch auf die N-Ausscheidung ersichtlich ist. Wir werden uns also über die antipyretische Wirkung des Chinium sulphuricum wol dahin aussprechen müssen, dass es wol die Fähigkeit hat, sowohl die Temperatur, als den Stoffwechsel zu ermässigen, dass es aber jedenfalls kein absolut sicheres Antipyreticum ist.

Schlussfolgerungen.

1) Im Fieber ist die gesammte N-Ausscheidung vermehrt, und zwar durchschnittlich um das 1.5 fache des Normalen (im Hunger).

2) Die Vermehrung der N-Ausscheidung ist nicht proportional der Temperaturerhöhung.

3) In der Krise ist die Oxydation der N-haltigen Substanzen vermehrt, zugleich aber findet im hohen Fieber eine Retention von Excretions- resp. unvollständigen Oxydationsproducten statt, wie es schon Herr Professor Leyden vermuthet, und für die Wasserausscheidung höchst wahrscheinlich gemacht hat (Leyden).

4) In gewissen Fällen ist die Temperaturerhöhung das Primäre und bewirkt erst secundär Vermehrung der N-Ausfuhr. Es ist also nicht jede Temperaturerhöhung aus Vermehrung des N-Stoffwechsels abzuleiten.

5) Die durch die vermehrte Oxydation von N-haltigen Substanzen erzeugte Wärme ist nicht ausreichend um die oft excessive Fiebertemperatur zu erklären (Senator).

6) Das Fieber an und für sich bewirkt keine einseitige Vermehrung der Harnsäure, wol aber tritt dieselbe bei Athmungsinsufficienz ein (Bartels und Senator).

7) Das Chinium sulphuricum ist wol ein antipyretisches Mittel, aber kein absolut sicheres.

Die ausführlichen Tabellen und Curven sollen an anderen Stellen veröffentlicht werden.

Thesen.

1. Im Fieber findet neben vermehrter N-Ausscheidung zugleich erhöhte Oxydation der N-losen Bestandtheile statt.
2. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass das Fieber hauptsächlich gefährlich ist durch seine schädliche Einwirkung auf die Centralorgane.

Lebenslauf.

Ich Franz Ernst August Unruh, evangelischer Confession, bin am 28. *Juli* 1847 *zu Mehlauken in Ostpreussen geboren. Nachdem ich das Tilsiter Gymnasium* $6^1/_2$ *Jahre besucht hatte, erhielt ich Ostern* 1865 *das Zeugniss der Reife. Darauf habe ich* 9 *Semester in Königsberg Medicin studirt und hörte während dieser Zeit die Collegien und besuchte die practisch-medicinischen Uebungen bei folgenden Herren Professoren und Privatdocenten.*

Müller, Burdach, Moser, v. Wittich, Caspary, Neumann, Wagner, Leyden, Hildebrandt, J. Jacobson, Bohn, Burchardt, Nothnagel, Perls, Jaffé, v. Hippel.

Allen diesen Herren sage ich hiermit meinen aufrichtigen Dank.